

Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik Frankfurt a. M.

Direktor: Professor Dr. F. Herrmann

Ein Beitrag zum Krankheitsbild des Erythema elevatum diutinum bei Paraproteinaemie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Margrit Becker
aus Frankfurt

Frankfurt am Main 1962

Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik Frankfurt a. M.
Direktor: Professor Dr. F. Herrmann

Ein Beitrag zum Krankheitsbild des Erythema elevatum diutinum bei Paraproteinaemie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Margrit Becker
aus Frankfurt

Frankfurt am Main 1962



Dekan: W. Krücke

Referent: Priv. Dozent Dr. Landes

Korreferent: F. Hoff

Mündliche Prüfung: 2.11.62

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung: Veränderungen der Haut bei inneren Erkrankungen, insbesondere bei Stoffwechselkrankheiten.

1. Eiweißstoffwechselstörungen
2. Lipoidstoffwechselstörungen

I. Fallbeschreibung:

1. Anamnese
2. Befunde
3. Decursus morbi

II. Einordnung des Krankheitsbildes:

1. Morbus Waldenström
2. Kryoglobulinämie
3. Plasmocytom und seine Hautveränderungen
4. Erythema elevatum diutinum

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

V. Abbildungen

VI. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Verschiedene Erkrankungen, die durch Veränderungen im Fett- oder Eiweißstoffwechsel gekennzeichnet sind, zeigen auch in vielen Fällen eine Mitbeteiligung der Haut. Diese Hauterscheinungen können das erste Krankheits-symptom darstellen oder auch im Verlaufe einer Krankheits-entwicklung auftreten. Ihnen gemeinsam ist jedoch das viel-fältige Bild der Effloreszenzen.

In der Universitäts-Hautklinik wurde nun ein Fall beobach-tet, bei dem ausgeprägte Veränderungen sowohl im Blutei-weißbild als auch bei den Blutfetten bestanden. Ehe eine eingehende Untersuchung und Einordnung dieses Falles er-folgt, sollen die wichtigsten Fett- und Eiweißstoff-wechselstörungen in ihren jeweils typischen Erschei-nungs-formen kurz charakterisiert werden.

1. Eiweißstoffwechselstörungen:

Seit Einführung der Serumelektrophorese hat P.Möslein als erster in einer umfassenden Arbeit einen Überblick über die Eiweißveränderungen bei den verschiedensten derma-tologischen Krankheitsbildern gegeben. So findet er bei-spielsweise - abgesehen von der Purpura Hyperglobulinämica - bei den anderen Purpuraformen Hypalbuminämien, γ -Globulin-erhöhungen in nicht 25% der Fälle, dagegen zum Teil sehr erhebliche Vermehrungen der α - und der β -Globuline. Nach Böhle erfahren nicht nur die Blutfette im Alter Verän-derungen, sondern auch die Proteinfractionen. Die Albumine zeigen eine geringe Abnahme, die bei Männern vergleichs-weise höher ist als bei Frauen derselben Altersstufe. Die-se Verminderung der Albumine geht mit einer Zunahme der α - sowie auch der β -Globulinfraktion einher. So beträgt der α -Globulingehalt einer 60-jährigen Frau nach den Unter-suchungen von Böhle 9,9 rel.%, der Mittelwert der β -Glo-buline im gleichen Alter 12,5 rel.%.

Die Plasmaproteine, die sich aus den Albuminen und den Globulinen im Verhältnis 4:3 zusammensetzen, werden im Organismus aus den mit der Nahrung zugeführten Aminosäuren durch eine chemische Arbeitsleistung umgebaut und wahrscheinlich in der Leber synthetisiert. Durch eine fein abgestufte Regulation auf neurohumoraler Basis kann der Organismus auf diese Weise in 10 Tagen die Hälfte der Bluteiweiße abbauen und in der gleichen Zeitspanne synthetisieren. Die Verminderung der Albumine bei Infektionen ist nicht auf eine gestörte Neubildung zurückzuführen, sondern beruht auf dem sogenannten einseitig-inversen Regulierungsmechanismus bei Zunahme der Globuline. Diese Plasmaproteinveränderung bezeichnet man als Dysproteinämie. Wuhrman und Wunderly unterscheiden bei den Dysproteinämien primäre und sekundäre Formen und unterteilen sie in α -, β - oder γ -Hyperglobulinämien. Die Entstehungsursachen sind vielfältiger Art. Zu nennen sind spezielle und unspezifische Entzündungen, exogene und endogene Giftstoffe, hormonale- oder Vitaminstörungen, Störungen im Elektrolythaushalt, Immunisierungsprozesse und Neoplasien. Die sogenannten essentiellen γ -Hyperglobulinämien umfassen die Kollagenosen: den Lupus Erythematoses, die Sklerodermie und die rheumatischen Erkrankungen. Im Gegensatz zu den primären Dysproteinämien ist bei den sekundären Dysproteinämien eine völlige Reversibilität möglich. Unter den primären Dysproteinämien, die von Apitz sowie von Wuhrman und Wunderly unter dem Begriff der Paraproteinämien zusammengefaßt werden, versteht man das Vorkommen von strukturell verändertem Bluteiweiß. Dieses Bluteiweiß ist therapeutisch kaum beeinflussbar, so daß bei Kontrollen der Elektrophorese praktisch unveränderte Ergebnisse gefunden werden. Der Nachweis dieser Paraproteine gelingt immunserologisch und wurde von den Autoren Wuhrman und Wunderly sowie Hässig beschrieben. Die Gruppe der Paraproteinämien zeigt ausgesprochene und tiefgreifende Veränderungen im Blutbild, also keine Störungen im funktionellen

Verhalten wie bei den sekundären Dysproteinämien. Das nephrotische Symptomenbild, welches ausgedehnte Veränderungen im Bluteiweißbild hervorruft, zählt jedoch wegen der möglichen reversiblen Eiweißveränderungen wahrscheinlich nicht zu den Paraproteinämien. Zu den eigentlichen primären Dysproteinämien bzw. Paraproteinämien gehören Erkrankungen in den primären Bildungs- und Umwandlungsstätten der Bluteiweißkörper, die dann atypische Proteine ins Blut abgeben. Neben den stärkeren quantitativen Abweichungen der Bluteiweißkörper von der Norm ist eine Änderung in der Baustruktur der Eiweißkörper bei den Plasmocytomen besonders ausgeprägt. Eng mit den Plasmocytomen verwandt ist die Makroglobulinämie Waldenström, die nicht nur im Bluteiweißbild Ähnlichkeiten und Parallelen aufweist, sondern auch in den Veränderungen der Haut.

Alle diese Eiweißstoffwechselstörungen zeichnen sich klinisch-chemisch durch eine krankhaft veränderte Eiweißzusammensetzung aus. Die Alterationen im Proteinstoffwechsel dauern ebenso wie die Lipoidstoffwechselstörungen längere Zeit an, ehe ausgesprochene Veränderungen der Blutflüssigkeit zu direkten klinischen Auswirkungen kommen. Diese Auswirkungen beschreiben Wuhrman und Wunderly als gesteigerte Oedembereitschaft, Proteinurie, als Niederschläge und Fällungen ins Gewebe. Die Transportfunktion der Serum-eiweißkörper ist ebenfalls gestört. Ganz besonders wichtig ist die Transportfunktion für Substanzen, die an sich nicht wasserlöslich sind, aber im Blut in Lösung gehalten werden müssen. Das gilt vor allem für die Fette, die nach Thannhauser im Blut teilweise als Lipoprotein zurückgehalten werden. Blix und Tiselius konnten nachweisen, daß sowohl die α - wie auch die β -Fraktion der Globuline bedeutende Mengen Fett enthält. Sie konnten aber auch kleine Mengen von Fett im Albumin und in der γ -Fraktion der Globuline nachweisen. Pezold gibt an, daß ca. 10% der Plasmaproteine Lipoproteide sind, von denen 4% den α -Lipoproteiden und 6% den β -Lipoproteiden angehören. Davon enthalten die α -Lipoproteide

ungefähr 35% Lipide, die β -Lipoproteide einen 75%-igen Lipidanteil, wobei das Cholesterin 45% beträgt. Der Nachweis dieser Lipoproteine gelingt mit verschiedenen physikalisch-chemischen Methoden wie Aussalzungsmethode, Ultrazentrifugierung, Cohnsche Äthanolfraktionierung bei tiefer Temperatur und durch die verschiedenen Arten der Elektrophorese. Im Gegensatz zu den einfachen Proteinen reagieren die Lipoproteide des Blutplasmas auf Wasserentzug oder Gefriertrocknung mit Denaturierung. Außerdem haben sie ein niedrigeres spezifisches Gewicht (Pezold).

Bei den Eiweißstoffwechselstörungen sind gleichzeitige Störungen im Fe-Stoffwechsel nachweisbar (Wuhrman und Jasinsky), da Fe-Ionen als Transferrin in der β_1 -Globulinfraktion mitgeführt werden. Außerdem sind - ebenfalls nach Wuhrman und Wunderly - Unverträglichkeiten bei Bluttransfusionen, eine veränderte Nageltrophik und mangelhafte Antikörperbildung oder Antikörperreaktion zu beobachten. Letzteres erklärt das relativ häufige Auftreten von Pneumonien bei den Paraproteinämien, insbesondere beim Myelom. Auffällig bei den Eiweißstoffwechselstörungen sind die Gerinnungsstörungen, die umso eher auftreten, je ausgeprägter die Dysproteinämie ist, und die alle drei Phasen der Gerinnung betreffen (Weicker und Breddin). Haemorrhagische Diathesen in Form von Blutungen des Respirationstraktes oder Petechien an Stamm und Extremitäten kommen bei Eiweißstoffwechselstörungen relativ oft vor. Sie charakterisieren sowohl die Myelome und Kryoglobuline als auch die Amyloidose, die ja auch zu den Paraproteinämien zählt (Letterer, Gottron). Die Eiweißstruktur der Amyloidose ist nach diesen Autoren bewiesen, obwohl der Name einen stärker-ähnlichen Körper vermuten läßt. Letterer glaubt, daß das Serumglobulin die Muttersubstanz darstellt. Nach Haitinger und Geiser liegt ein Gemisch aus mehreren Eiweißarten vor, in dem auch in geringer Menge Kohlehydrate und Lipide vorhanden sind. Bei der Amyloidose erfolgt eine Unterscheidung

in primäre und sekundäre Formen. Zu den sekundären werden die amyloidotischen Veränderungen nach chronischen Erkrankungen mit hohem Eiweißzerfall gerechnet. Zu den primären Formen gehört auch die Paramyloidose, die Amyloidose bei Myelomatose. Fagerberg fand bei der primären Amyloidose eine Vermehrung des Gesamteiweißes und der γ -Globuline, Thingstad eine Erhöhung der α - und der β -Globuline. Die Effloreszenzen sind einerseits purpurartige Erscheinungen, andererseits stecknadelkopf- bis bohnen große schmerzlose Papelchen, die intracutan liegen. Sie sind hautfarben gelblich oder rötlichbraun und scharf begrenzt. Bei allgemeiner Amyloidose können diffuse Einlagerungen in Cutis und Subcutis entstehen und an eine Sklerodermie erinnern (Gottron). Der Nachweis erfolgt mit der sogenannten Bennhold'schen Probe und ist aus dem Schwund des injizierten Farbstoffes zu ersehen. Das Amyloid wird im histologischen Präparat ebenfalls mit Kongorot nachgewiesen und ergibt außerdem eine Metachromasie mit Methylviolett (H. Engel). Die Ablagerungen erfolgen bei den primären Formen an Herz, Gastrointestinaltrakt, Skelettmuskulatur, Zunge und Leber, während Milz und Niere nach Schönfeld weniger befallen werden. Nach Apitz soll in allen Fällen einer Primäramyloidose ein Myelom zugrunde liegen, aber nur in 15-25% der Fälle wurde wirklich später ein Myelom diagnostiziert. Obwohl viele Theorien existieren, sind die Ätiologie sowie die Pathogenese auch heute noch nicht eindeutig geklärt. Nach Letterer beruht die Amyloidoseentstehung darauf, daß "eine zeitliche und quantitative Unordnung humoraler, mesenchymaler und parenchymatöser Reaktionen eintritt, bei der Ernährung und Konstitution von wesentlicher Bedeutung sind".

2. Fettstoffwechselstörungen:

Als nächstes sollen Hauterscheinungen beschrieben werden, die bei Veränderungen der Blutfette gefunden werden. Neben der alimentären Hyperlipidämie, deren maximale Trübung 2-3 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eintritt und hauptsächlich durch eine Neutralfettvermehrung bedingt ist, gibt es Hyperlipidämien, die in den Bereich der Stoffwechselstörungen einzuordnen sind, obwohl auch im Laufe des Lebens Erhöhungen der Serumlipide auftreten. Diese Änderungen der Blutfette sind alters- und geschlechtsabhängig. Scheteler und Böhle u.a. berichten über eine ständige Zunahme aller Lipidfraktionen nach der Geburt. Parallel zur Abnahme der Oestrogenausscheidung kommt es auch bei der Frau in der Menopause zum Anstieg der Cholesterinwerte. Nach Böhle ist vom 20. bis zum 50. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern ein ständiger Anstieg der Gesamtlipide feststellbar, der mit Erreichung des 60. Lebensjahres annähernd gleich ist. Normwerte des Cholesterinspiegels werden von verschiedenen Autoren in verschiedener Höhe angegeben. Pezold nennt einen Durchschnittswert von 227 mg% bei 60-78 Jährigen. Höhere Werte sind also eindeutig pathologisch und müssen, weil die Ursachen mannigfaltig sind, genau untersucht werden.

Nach Thannhauser unterscheidet man primäre und sekundäre Hyperlipidämien. Bei den sogenannten primären Formen ist die Fettstoffwechselstörung die eigentliche Krankheitsursache, bei den sekundären Formen werden in der Folge irgendeiner anderen Grundkrankheit erhöhte Blutfettwerte gefunden. Thannhauser unterscheidet daneben die Hypercholesterinämien und die Hyperlipämien. Bei den letzteren steht die Neutralfettvermehrung im Vordergrund. Primäre oder idiopathische Stoffwechselstörungen sind häufig vererbare (dominant oder mit unklarem Erbgang) Erkrankungen unter Bevorzugung der jüdischen Rasse. Sekundäre Hypercholesterinämien findet man während der Schwangerschaft, beim Myxoedem, sekundäre Neutralfetterhöhungen treten beim Diabetes mellitus, im Hungerzustand und als sogenannte Aderlaßhyperlipidämien auf. Beim

Myxoedem betrifft die Erhöhung alle Lipidfraktionen im Serum, in erster Linie jedoch das Cholesterin und seine Ester, in zweiter Linie erst die Phosphatide. Auch bei der Nephrose kommt es zu Veränderungen der Blutfette. Die Erhöhung betrifft hierbei die Neutralfette, zu der später eine Erhöhung der Phospholipide und des Cholesterins kommt. Schliephake beschreibt sekundäre Hypercholesterinämien nach schweren Infektionskrankheiten und nennt dabei Typhus, Diphtherie, Scharlach. Der initialen Hypocholesterinämie soll besonders nach schweren Pneumonien eine starke sekundäre Hypercholesterinämie folgen. Symptomatische Hyperlipidämien kommen aber nicht nur durch überreichliches Einströmen von Neutralfetten in die Blutbahn vor (Hungerlipämie), sondern auch bei gestörtem Abtransport der Plasmafette infolge Überlastung des Transportsystems und bei physikalisch-chemischer Änderung der Plasmazusammensetzung. So fand Hartmann bei einer Anzahl von Myelomfällen auch stark erhöhte Cholesterinwerte und Abfall dieser Werte bei einem Übergang eines β -Myeloms in ein γ -Myelom. Waldenström beobachtete bei einem β -Plasmocytom eine beträchtliche Hyperlipidämie und Wunderly und Piller wiesen in einem Fall von Makroglobulinämie ein lipoidreiches Paraprotein nach.

1928 gelang es Macheboeuf, aus dem Pferdeserum eine trotz Lipoidreichtums wasserlösliche Proteinfraction zu isolieren. Auf Grund vieler Untersuchungen konnten Blix, Mc Farlane u.a. die Lipoproteine als Transportsystem für Lipide und Lipide ansehen. Heute weiß man, daß Sterine, Steroidhormone, fettlösliche Vitamine und die Carcinogene (Pezold) an Eiweiße gebunden werden. Die Art der Bindung zwischen lipophiler Substanz und Proteinmolekül ist in den seltensten Fällen bekannt. Pezold glaubt, daß die Moleküle der gelösten lipophilen Verbindung zwischen die Moleküle oder Ionen des Kolloidkomplexes eingebaut werden. Der Transport der Lipoproteide im Blut soll durch ein Reglersystem zentral, vege-

tativ und hormonal gesteuert werden. Unter physiologischen Bedingungen wird nach den oben erwähnten Forschern Cholesterin zu $\frac{2}{3}$ an die sogenannten β -Lipoproteide und zu $\frac{1}{3}$ an die α -Lipoproteide gebunden und transportiert. Die β -Lipoproteide steigen an, sobald die physiologische Transportkapazität überschritten ist. So findet man auch bei passageren Fettüberladungen einen vorübergehenden Anstieg bzw. eine Änderung zugunsten der β -Lipoproteide. Ist das Fettangebot jedoch größer und die Aufnahmefähigkeit überschritten, so wird das Serum trübe. Diese Trübung wird durch Chylomikronen hervorgerufen. Sie sind im Dunkelfeldmikroskop als kleinste Bestandteile des Blutserums nachweisbar. Ihre Größe variiert zwischen 0,5-1,0 μ . In der Hauptsache enthalten sie Neutralfette, außerdem geringe Mengen Cholesterin, Phosphatide und Proteine. Das Molekulargewicht der Chylomikronen liegt in der Größenordnung um 250 Millionen.

Neben den passageren Erhöhungen der Blutfette gibt es die dauernden Erhöhungen der Neutralfette, die vorwiegend im jugendlichen Alter auftreten, in manchen Familien und bei verschiedenen Rassen gehäuft zu finden sind, aber auch im mittleren und höheren Alter bei der Arteriosklerose vorkommen. Frauen werden nach Schrade bevorzugt befallen. Das klinische Bild der primären essentiellen Hyperlipämien ist durch Abdominalkrisen gekennzeichnet. Bei besonders hochgradigen Vermehrungen findet man bei der Fundusuntersuchung weite, abgeflachte, gelblichweiß verfärbte Retinalgefäße. Bei Laborbefunden fällt die Neigung zu erniedrigten Blutzuckerwerten auf (Bürger und Grein). Die stärksten Veränderungen finden sich in der Neutralfettfraktion, die bis zum 7-fachen der Normalwerte erhöht sein können. Erhöhungen der Phosphatide sowie des Cholesterins sind die Regel. Thannhauser nimmt auf Grund seiner Untersuchungen einen verzögerten Abfluß in die Organe des Fettstoffwechsels

an. Goodmann glaubt an eine Fermentstörung und konnte in einem Fall das völlige Fehlen der Lipase nachweisen.

Die Hauterscheinungen bei der primären Hyperlipidämie treten in Form von planen, papulösen oder tuberösen Xanthomen auf. Ihre Anordnung ist meist symmetrisch. Die Xanthome verursachen keinerlei subjektive Beschwerden. Die wechselnd großen Knotenbildungen sind von gelblich-brauner Eigenfarbe und umgeben von normaler Haut, manchmal auch von entzündlichen Hautveränderungen. Alle Körperregionen können befallen werden, jedoch treten sie vorwiegend an den Streckseiten der Extremitäten und am Stamm sowie an der Schleimhaut auf. Die planen Xanthome finden sich häufig an den Lidern und werden dort Xanthelasmen palpebrarum bezeichnet. Diese werden jenseits des 50. Lebensjahres häufiger gefunden und sind bei Frauen in 5% der Fälle nachweisbar. Plane Xanthome werden nach Schönfeld vorwiegend bei den Hypercholesterinämien beobachtet und sind neben Palmarveränderungen charakteristische Merkmale der idiopathischen und hepatogenen Form (Thannhauser, Epstein u.a.). Bei Hyperlipämien fehlen die Xanthelasmen fast regelmäßig, aber Lid-xanthelasmen können auch ohne Hyperlipidämien auftreten, wie Lever und Schetteler dies beschreiben. Ihre Ätiologie ist außer gewissen Vermutungen ungeklärt. Der histologische Aufbau der Xanthome ist durch die von di Vincenticis und von Touton beschriebenen, mit Cholesterin beladenen Schaumzellen gekennzeichnet (Gans und Steigleder), die sich in den oberen Coriumschichten mantelartig um die Gefäße anordnen (G.Franz). Die Ursache der Schaumzellbildung und der entstehenden Knoten ist nach Letterer lediglich der Ausdruck einer Stoffablage in der Zelle, den diese im Augenblick nicht zu verarbeiten vermag. Nach Ansicht Thannhausers entstehen jedoch bei der Proliferation unreifer Bindegewebelemente Zellen, die der embryonalen Retikulumzelle entsprechen und aus denen sich dann die Schaumzellen

entwickeln. Sekundäre Veränderungen an den Gefäßen finden sich nach vielen Autoren in Form von gelblichweißen plaquésartigen Herden, die dem Aussehen der arteriosklerotischen Herde entsprechen. Movitt und Mitarbeiter sahen bei der idiopathischen Hyperlipämie fettige Infiltrationen der Leber.

Im Gegensatz zu den primären Hyperlipämien, die ja durch die Trübung des Serums gekennzeichnet sind, zeigen die primären Hypercholesterinämien im allgemeinen keine Laktasenz. Es sind ebenfalls erbliche Stoffwechselstörungen, bei denen Thannhauser bei ungestörtem Abbau in der Leber eine vermehrte Cholesterinbildung annimmt. Die Xanthogranulomatosen mit lokalisierten und generalisierten Formen sind der Vollständigkeit halber zu erwähnen. Für das zu beschreibende Krankheitsbild haben sie keinerlei Bedeutung, da hierbei die Blutfettwerte nicht erhöht sind.

Im Gegensatz zu all den genannten intrazellulären Lipideinlagerungen stehen die extrazellulären in Form der Nekrobiosis lipoidica, die 1929 erstmalig von Oppenheim beschrieben wurde, aber erst drei Jahre später von Urbach als "eine direkte und obligate diabetische Stoffwechseldermatose" bezeichnet wurde. Er prägte auch den Namen. In den Anfangsstadien sieht man linsengroße bis münzengroße Papeln von roter oder violetter Farbe (Gotttron, Oppenheim, Usher). Die Primäreffloreszenzen können auch im Niveau der Haut gelegene Infiltrate darstellen. Gelegentlich wird zentraler Zerfall beobachtet, wodurch relativ scharf begrenzte Ulcera entstehen. Im histologischen Bild kann man als eindrucksvolle Veränderung die Nekrobiose des Bindegewebes sehen. Urbach, der als erster Fettfärbungen vornahm, hat im Nekrobioseherd Ablagerungen von Fetten und fettähnlichen Stoffen entdeckt. Bei quantitativen Fettbestimmungen stellten Zeissler und Caro eine beträchtliche Steigerung aller Fettarten fest.

Nach zusammenfassenden Berichten werden in vier Fünftel der Fälle Frauen betroffen, vorwiegend Zuckerkrankte zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Knoth, Füller).

Heite und Scharwenka erwähnen die nicht seltenen diagnostischen Zweifel gegenüber der Nekrobiosis lipoidica und dem Erythema elevatum diutinum, einer Hauterkrankung, die durch die erythemartigen, erhabenen und persistierenden Hautveränderungen gekennzeichnet ist. Sie wird vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum genannt.

1894 gaben Radcliff-Crocker und Williams eine Übersicht über beschriebene Fälle, betonten die Ähnlichkeit mit einem von Bury 1889 veröffentlichten Fall und wiesen gleichzeitig auf die Unterschiede zu drei von Hutchinson 1887 und 1890 beschriebenen Fällen hin. Sie unterschieden dabei beim Erythema elevatum diutinum einen Bury-Typ und einen Hutchinson-Typ, eine Unterteilung, die bis heute in den verschiedenen Arbeiten nachklingt. Der Bury-Typ soll vorwiegend bei jüngeren Menschen zu finden sein und dem Granuloma annulare in seinem Erscheinungsbild ähneln, der Hutchinson-Typ dagegen ältere Menschen bevorzugen und Züge des Erythema exsudativum multiforme aufweisen (Heite). 1910 führte zum ersten Male Dalla Favera eine Trennung zwischen dem Erythema elevatum diutinum und dem Granuloma annulare durch, die fundamentale Unterschiede im histologischen Bild ergab. Coombs, Behrman und Saperstein definierten später das Erythema elevatum diutinum als einen akuten Gefäßprozess, das Granuloma annulare jedoch als einen ausgedehnten nekrotischen Prozess mit einer subakuten bis chronischen Entzündung. 1944 beschreibt Ketron einen Fall eines Erythema elevatum diutinum, den er klinisch und histologisch über neun Jahre verfolgen konnte. Somit gibt die Demonstration dieses Casus sehr genau den Verlauf der Krankheit an. In einer umfassenden Arbeit setzt J. Herzberg das Erythema elevatum diutinum in Beziehung zur extrazellulären Cholesterinose, nachdem Weidman bereits

1943 bei einer Krankenvorstellung die Frage aufgeworfen hatte, ob sich nicht die Fälle von extrazellulärer Cholesterinose mit denen des Erythema elevatum diutinum decken. In weiteren Publikationen von Erythema-elevatum-diutinum-Fällen wird immer wieder auf die Wichtigkeit der histologischen Untersuchungen hingewiesen und auf das Auftreten einer gleichzeitigen starken Tuberkulosereaktion aufmerksam gemacht (Lapiere, v.d.Lugt). Den Übergang einer Maladie trisymptomatique Gougerot in ein Erythema elevatum diutinum beschreibt Duperrat. Degos und Mitarbeiter beobachteten im Verlaufe einer bullösen Hauterkrankung vom Typ der Dermatitis herpetiformis Duhring histologische Veränderungen, die charakteristisch für ein Erythema elevatum diutinum sind. Aus der Vielzahl der Beschreibungen haben sich für dieses seltene Krankheitsbild einige histologische Merkmale und bestimmte Laborbefunde herauskristallisiert, auf die bei der Einordnung des vorliegenden Falles näher eingegangen werden soll.

I

Fallbeschreibung

1. Anamnese:

Die Familienanamnese ist ohne Besonderheiten.

Gynäkologische Anamnese:

Menarche mit 15 Jahren. Menopause mit 50 Jahren. 1905 Geburt eines Mädchens. Normaler Schwangerschafts-, Geburts- und Wochenbettverlauf.

Eigene Anamnese:

Als Kind Windpocken und Masern, sonst keinerlei Erkrankungen, auch keine Hautkrankheiten bekannt.

Im Juli 1960 Lungen- und Rippenfellentzündung, im August desselben Jahres Spritzenabszess in der rechten Glutealregion. Am 10.2.1961 Beginn der jetzigen Erkrankung. Die

Patientin bemerkte am linken Unterschenkel rote Flecken, die allmählich an Größe zunahmen. Zeitweise machte sich ein stechender Schmerz in diesen Herden bemerkbar. Die Flecken traten wenig später auch am rechten Unterschenkel auf. Die Patientin suchte den Hautarzt auf, und dieser behandelte mit Salben und mit Penicillininjektionen. Trotz der Behandlung wurden die Hauterscheinungen nicht zum Rückgang gebracht, sie wurden im Gegenteil größer, so daß der Arzt die Patientin zur stationären Behandlung in die Universitäts-Hautklinik überwies. 14 Tage vor Klinikaufnahme bemerkte die Patientin ähnliche Erscheinungen auch an beiden Brüsten, wo die Effloreszenzen etwa bogenförmig um die Mamille angeordnet sind.

Aufnahmebefund am 6.4.1961:

Die 75-jährige Patientin kommt in gutem bis mäßigem Allgemeinzustand zur Klinikaufnahme. Haut und Schleimhäute sind gut durchblutet. Es besteht keine Zyanose, kein Ikterus. Die axillaren, cervicalen und inguinalen Lymphknoten sind weder vergrößert noch druckschmerzhaft. Bei der klinischen Durchuntersuchung ergibt sich außer einem Hypertonus von 190/90 RR kein krankhafter Befund an Herz und Lunge. Leber und Milz sind nicht palpabel, beide Nierenlager nicht klopfempfindlich. Neurologisch ist weder eine Abschwächung noch eine Seitendifferenz der Reflexe nachweisbar. Pathologische Reflexe sind nicht auslösbar.

Hautbefund:

Befallen sind die unteren Extremitäten, insbesondere die distalen Partien der Streckseiten, und die oberen Quadranten beider Mammæ. Es besteht kein Brennen oder Jucken in den Herden. Die Einzelherde sind unregelmäßig angeordnet, durchschnittlich von Linsengröße, erreichen teilweise aber auch die Größe eines Fünfmarkstückes. Sie sind mehr oder weniger scharf begrenzt und von bläulich-roter Farbe. Im Bereich dieser Herde sind mehrere schwarzblaue, steck-

nadelkopfgroße Fleckchen zu sehen. Diese buckeln die Haut vor oder perforieren sie. Aus diesen Perforationsstellen tritt dann flüssiges Blut aus. Zahlreiche Herde sind mit Krusten bedeckt, viele scheinen sekundär infiziert. Einzelne Herde gleichen einer Pustel. Die Haut in der Umgebung der Herde und in der Knöchelgegend erscheint gespannt und glänzend. Auf Fingerdruck bleiben Einbuchtungen bestehen.

An beiden Mammae finden sich ähnliche Effloreszenzen wie sie an den Streckseiten der Unterschenkel beschrieben wurden. Sie sind ausschließlich in den oberen Quadranten ungefähr 3 cm von der Mamille entfernt zu finden.

Nebenbefunde stellen zwei senile Hämangiome an der Brust und am Rücken dar. Ebenso die teils streifenförmigen, teils fleckförmigen gelblichen Einlagerungen an beiden inneren Augenwinkeln. Über den Zeitraum dieser Veränderungen kann die Patientin keine genauen Angaben machen.

Das histologische Bild einer Probeexcision von der Streckseite des Unterschenkels ergibt eine normale Epidermis. Dicht unter der Epidermis findet sich ein Einschmelzungsherd mit massenhaft Leukozyten, Kern- und Zelltrümmern. Das Randgebiet zeigt in wabiger, fast schaumiger Grundsubstanz zahlreiche epithoidzellenähnliche jugendliche Bindegewebszellen, Riesenzellen vom Fremdkörpertyp und Eosinophile. Die kleinen Gefäße weisen stark verquollene Endothelien auf, sind oft vollgestopft mit Leukozyten und Eosinophilen. Auch in der Umgebung immer wieder kleine abszessartige Leukozytenansammlungen. An den tieferen Gefäßen bis auf eine verdickte Wandung der Arterien keine auffallenden Veränderungen, keine pathologischen Ablagerungen feststellbar.

Organbefunde:

Im E.K.G. findet sich eine Sinustachycardie mit einer Frequenz von 85/min, außerdem Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung. Die Augenuntersuchung an der hiesigen Augenklinik ergibt einen beiderseits beginnenden Katarakt und bei der Fundusuntersuchung das Bild einer Aderhaut- und Netzhautsklerose. Die in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik durchgeführten Spiegeluntersuchungen sind ohne pathologischen Befund.

Skelettsystem:

Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigen ein normal dickes Schädeldach. Zeichen für einen allgemein erhöhten Hirndruck sind nicht nachzuweisen, ebenso besteht kein Anhalt für destruierende Veränderungen. Auf die Sella projiziert sich eine doppelkonfigurierte bandförmige kalkdichte Verschattung, die der verkalkten Carotis entspricht. Die Beckenübersichtsaufnahmen zeigen keine destruierenden Veränderungen, jedoch eine Arthrosis deformans im Bereich beider Hüftgelenke und Verknöcherungen der Sehnenansätze am Trochantermassiv. Im Röntgenbild des Thorax Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels bei freiem R.C.R. Die Aufnahmen der Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule ergeben eine minimale s-förmige Skoliose. An zahlreichen Wirbelkörperkanten spondylotische Randwulstbildungen, teilweise deutliche Verkalkungen im Bereich von Zwischenwirbelräumen. An der Lendenwirbelsäule Verschmälerungen im Sinne einer Osteochondrose bei Lendenwirbelkörper 1/2, 2/3 und 5/8. Auch hier stärkere spondylotische Veränderungen. Arthrotische Zeichen auch im Bereich der Zwischenwirbelgelenke. Nirgends lassen sich Zeichen eines destruierenden Prozesses erkennen. Die Magen-Darm-Passage und die Irrigoskopie ergeben keine krankhaften Befunde. Deutliche Verkalkung der Bauchaorta.

Laborbefunde:

Die Blutsenkungsbeschleunigung ist mit 73/115 stark erhöht. Das Hämoglobin beträgt 84%, Erythrozyten 4,6 Millionen, Leukozyten 9900, im Differentialblutbild: Stabkernige: 7, Segmentkernige: 56, Lymphozyten: 31, Monozyten: 5, Eosinophile: 1. Der Färbeindex betrug 0,91. Urinbefunde: Eiweiß und Zucker: negativ. Urobilinogen: normal. Sediment: ohne pathologischen Befund. Der Blutzucker war mit 86 mg% im Bereich der Norm. Der Serumkalziumspiegel mit 8,9 mg% an der unteren Grenze der Norm. Rest-N: 31,8 mg%, Harnsäure 3,5 mg%. Pankreasstörungen konnten bei anfangs normalen Diastasewerten im Urin und im Serum nicht diagnostiziert werden. Die Leberfunktionsproben ergaben folgende Werte: Bilirubin: 0,25 mg%, Takata: 100, Cadmium: leicht positiv, das Weltmannband nach links verschoben, der Bromsulfaleintest mit 5,4% leicht pathologisch.

Bei der Elektrophorese zeigte sich eine geringgradige Albuminminderung auf 43,2 rel.% gegenüber Normalwerten von 58-63 rel.%. Die Globuline waren bei α_2 - auf 13,2 rel.% und bei den β -Globulinen fast um das Doppelte der Norm angestiegen (Normalwerte 11-12,5 rel.%, gefundener Wert 21,3 rel.%). Die γ -Globuline sowie die α_1 -Globuline waren normal. Das klare Serum der Patientin ergab bei der quantitativen und qualitativen Fettuntersuchung stark pathologische Werte. Das Gesamtfett betrug 1800 mg% (500-900), Neutralfett 1795,8 mg% (normal 0-450), Lipoidphosphor 17,8 mg% (normal 6-9), Phosphatide 445 mg% (normal 110-230). Besonders erhöht waren die Cholesterinanteile. Das Gesamtcholesterin war auf das 2 1/2-fache der Normalwerte (140-200) angestiegen und betrug 559,2 mg%, davon freies Cholesterin 214 mg% (normal 40-70 mg%), verestertes Cholesterin - 60-80% des Gesamtcholesterins betragend - 345 mg% (normal 100-140). Die Untersuchungen auf Makroglobuline sind

negativ verlaufen (4%). Verschiedentlich durchgeführte Untersuchungen des Pustelinhalts auf pathogene Keime ergaben in der Kultur negative Ergebnisse. Bei zeitlich später gelegenen Wiederholungen konnten nach Anreicherung *Proteus*, *Colibakterien* und *Staphylococcus aureus* gefunden werden. Eine Pilzerkrankung konnte ebenso ausgeschlossen werden. Kälteagglutinine sowie Hämolysine und der direkte Coombs-test waren negativ. Untersuchungen des Blutes, insbesondere Thrombozytenfunktionsprüfungen, zeigten bei normalem Verhalten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren eine hochgradige funktionelle Störung der Thrombozyten mit totaler Aretraktilität, schwerer Störung der Plättchenadhäsion, partielle Störung der Plättchenagglomeration sowie Störung der Intrinsicplättchenfaktoren. Die von den Behring-Werken freundlicherweise durchgeführte Immunelektrophorese im Serum zeigte im β_2 -Bereich bis zum γ_1 -Bereich eine für Paraproteine charakteristische Präzipitatsbande. Der Latexfixations-test war bei 1:20 negativ. Zu keiner Zeit konnten bei mehrfach durchgeführten Untersuchungen im Blut L.E. Zellen nachgewiesen werden. Wegen starker Verkalkung der Carotis interna und der Bauchaoorta wurde die periphere Durchblutung in den unteren Extremitäten mittels Oscillographie bestimmt. Beide Extremitäten zeigten eine für das Alter der Patientin gute Durchblutung, die auf der linken Seite etwas geringer war.

3. Decursus morbi:

Im Verlauf der stationären Behandlung, die vom 6.4. bis 31.7.1961 dauerte, wird eine orale Antibiotikumtherapie mit Neocercinkapseln durchgeführt, daneben lokal Aureomycinsalbe und Furacinsoltherapie angewendet. In den abheilenden Herden sind gelbliche Einlagerungen festzustellen. Die Elektrophoreseuntersuchung ergibt zu diesem Zeitpunkt 19,9 rel.% der β -Globuline gegenüber dem Anfangswert von 21,3 rel.%. Die Blutfette zeigen ansteigende Tendenz

der Neutralfette bei deutlichem Rückgang des Gesamtcholesterins, des Lipoidphosphors und der Phosphatide. Im histologischen Präparat können in der tiefen Cutis rarefizierte, durch Oedem zerrissene und auseinandergedrängte Kollagenfasern nachgewiesen werden, außerdem zahlreiche Blutungsherde. Um die im Schnitt getroffenen Arterien sieht man keine entzündlichen Infiltrate. In der mittleren und oberen Cutis sind die fast ausschließlich zur Oberfläche parallel laufenden Kollagenfasern durch Bänder von Schaumzellen auseinandergedrängt, die anscheinend die kleinen Gefäße umscheiden. Dazwischen eingelagert sind kleine Rundzellen. Im Laufe der Zeit werden die Herde zum Teil hypertrophisch, zum Teil atrophisch, so daß nun der Eindruck von gestrickten Narben entsteht. Gleichzeitig ist die Lipoidphanerose nicht mehr so deutlich sichtbar und die Farbe ähnelt jetzt mehr der bei Hämosiderineinlagerungen. Um eventuelle Unterschiede nach fettreicher und fettarmer Kost festzustellen, erfolgt eine fünftägige fettreiche Kost. Danach werden die einzelnen Fettfraktionen, insbesondere das veresterte Cholesterin, gegenüber den Ausgangswerten erhöht gefunden. Die Fettelektrophorese zeigt gegenüber den Ausgangsbefunden niedrigere Werte. Immer wieder treten neue Herde in Form von Bläschen und Pusteln auf. Es erfolgen Blutungen in die alten Herde. Eine nochmals durchgeführte Excision einer weniger als einen Tag alten Effloreszenz ergibt im histologischen Schnitt zwei verschiedene Typen von Veränderungen. In der Tiefe ist normales Bindegewebe durch ein lockeres Kollagen mit zahlreichen Histiozyten, einige mit Hämosiderin, ersetzt. In der Oberen Cutis finden sich Herde mit sehr ausgeprägter Infiltration, die gegen die Epidermis vordringt und mit einem Oedem auch zwischen die Epithelzellen gelangt. Das Infiltrat kommt von teils erweiterten, teils auch völlig kollabierten Gefäßen mit Wandoedem, fibrinoider

Degeneration, Endothelschwellung und Wucherung, wahrscheinlich Präcapillaren. Es besteht aus Histiocyten, Lymphozyten und einigen Eosinophilen, die teilweise Zeichen einer Nekrose tragen. Nach Meinung von Professor Dr. Steigleder ist an eine Vaskulitis der oberen Gefäße zu denken.

Im Juni 1961 wird die Patientin auf der Gedächtnissitzung der Frankfurter Dermatologischen Vereinigung vorgestellt. Im Juli 1961 wird die Patientin aus der stationären Behandlung entlassen. Im Laufe der weiteren ambulanten Behandlung mit Urbason hat man den Eindruck, daß neue Effloreszenzen nicht mehr recht zur Ausbildung kommen. Alle Narben, die teilweise stark prominent waren, flachen ab und die Atrophie wird deutlicher. Sogenannte Brückennarben zeigen Talgretention. Die Xanthelasmen werden vorübergehend flacher. Bei den durchgeführten Laboruntersuchungen fallen besonders die an der unteren Norm liegenden Blutzuckerwerte auf und die beständige Erhöhung der α_2 - und β_1 -Globuline bei niedrigen γ -Globulinwerten. In der nochmaligen Gerinnungsanalyse wird wiederum eine starke Retraktionsschwäche festgestellt mit Hinweisen auf eine Störung in der Prothrombinsynthese.

Die Patientin wird vom 19.3. bis 18.4.1962 zur erneuten klinischen Durchuntersuchung stationär aufgenommen. Die B.S.G. betrug jetzt 100/132, das Blutbild war unauffällig. Die Serumlabilitätsproben waren pathologisch verändert (Weltmann:3, Cadmium: starke Trübung), die Diastasewerte im Urin und Blutserum waren erhöht (im Serum 128 W.E., im Urin 512 W.E.). Die Abweichungen im Bluteiweißbild gegenüber früheren Werten sind unwesentlich bis auf weitere Verminderung der Albumine und der γ -Globuline (jetzt 14,1 rel.%). Die β -Globuline sind mit 22,1 rel.% weiterhin stark pathologisch. Blutfettuntersuchungen ergaben besonders bei dem Gesamtcholesterin gleichbleibend hohe Werte (455,4 und 452,4 mg%), während die anfangs stark veränderten Neutralfette von 1795,8 auf 689,6 bzw. auf 525,1 mg% abgefallen sind. Auch das

Gesamtfett verminderte sich von 1800,0 auf 1460,0 bzw. auf 1320,0 mg%.

Während des stationären Aufenthalts trat ein apoplektischer Insult auf mit rechtsseitiger Hemiparese und eine durch Sturz bedingte Radiusfraktur, so daß weitere Untersuchungen nicht durchführbar waren. Eine Probeexcision, die wegen wiederholter Blutungen im Narbengewebe bei Ablagerung von Hämosiderin erfolgte, zeigte folgendes histologisches Bild: Am Sitz früherer Follikel sieht man hornzystenartige Einschlüsse. Es besteht leichte Hyperkeratose, im übrigen aber ist die Epidermis schmal atrophisch ohne Ausbildung von Papillen. Im Bindegewebe fällt die oedematöse Aufquellung der oberen Cutis und die parallele Anordnung feiner Kollagenfasern auf, die am Rande durch ein normal dickes Kollagen abgelöst werden. Perivaskulär Hämorrhagien mit Zellen, die reichlich braunes Pigment enthalten. Untermischt mit Histiocyten umsäumen sie in einzelnen Schnitten größere Bindegewebsbezirke. Die Fibroblasten sind in der gesamten Cutis vermehrt und haben teilweise eine sternartige Konfiguration. Eine Metachromasie findet sich nur im Stratum papillare und im oberen Anteil des Stratum subpapillare. Doppelbrechende Fette sind mit Sicherheit nicht nachzuweisen, einzelne doppelbrechende Körper sind vorhanden, wahrscheinlich aber Verunreinigungen. Die Pigmentgranula in den Zellen nehmen Sudan-Schwarz an, ebenso einzelne Faserbündel in der tieferen Cutis. Mit der Nilblaufärbung keine Ablagerungen nachweisbar, mit Scharlachrot leichte Anfärbung des Pigments.

Über den weiteren Krankheitsverlauf können keine Angaben gemacht werden, da die Patientin auf eigenen Wunsch vorzeitig die Klinik verließ.

II

Einordnung des Krankheitsbildes.

1. Morbus Waldenström:

Die tiefgreifenden Veränderungen im Bluteiweißbild, die in den einzelnen stark von der Norm abweichenden Serumfraktionen zu erkennen sind, die erhöhte B.S.G. und der Paraproteinnachweis mit Hilfe der Immunelektrophorese lassen an verschiedene Erkrankungen denken. In erster Linie ist hier der Morbus Waldenström zu nennen. Er umfaßt zwei Krankheitsbilder mit voneinander abweichenden Symptomen: die Purpura hyperglobulinämica und die Makroglobulinämie Waldenström. Die letztere ist durch auffallend hohe Werte der Makroglobuline gekennzeichnet, die bei der Ultrazentrifugierung ungefähr 10-20% der Serumproteine betragen. 1944 beschrieb Waldenström folgende Krankheitssymptome: Die Patienten zeigen stark erhöhte B.S.G.-Werte, positive Serumlabilitätsproben, im Elektrophoresebild β - oder γ -Globulinvermehrungen, bei der Immunelektrophorese wie beim Myelom die für Paraproteine typischen Präzipitatsbande, in der Ultrazentrifuge Riesenmoleküle mit dem Molekulargewicht von 1 Million, die mit den Globulinen wandern. Das Serum ist stark viskös, so daß es zur Spontangelierung kommen kann. Im Sternalmark ausgeprägte Vermehrung der plasmazellulären und der lymphoiden Zellen, wie diese im Mark der Patientin zu finden sind (Dr. Argenton, Oberarzt der I. Medizinischen Klinik Frankfurt/M., Direktor: Professor Dr. F. Hoff).

Im klinischen Bild dieser Krankheit sind Müdigkeit und allgemeine Schwäche wichtige Hinweis Symptome. Eine akut einsetzende Sehstörung bis zur Erblindung durch Blutungen der Retinalgefäße kann auf ein zugrunde liegendes allgemeines Krankheitsgeschehen aufmerksam machen. Außerdem sind bei dem im Verlauf von einigen Jahren zum Tode führenden

Krankheitsbild Hepatosplenomegalien, vergrößerte Lymphknoten und meist sehr hochgradige Anämien sowie rezidivierende Schleimhautblutungen des oberen Respirationstraktes zu beobachten.

Die Blutungen bei der Makroglobulinämie Waldenström stehen im Gegensatz zu den Blutungen der Purpura hyperglobulinämica. Bei dieser Erkrankung treten Blutungen an den unteren Extremitäten und eventuell am Stamm auf. Für das Krankheitsbild der Purpura hyperglobulinämica sprechen außer den recht typischen Lokalisationen an den Unterschenkeln auch das schubweise Auftreten, die bräunliche Restpigmentierung nach der Abheilung und die fehlenden allgemeinen Begleiterscheinungen. Der positive Rumpel-Leede ist wegen dem Alter der Patientin nicht verwertbar, da im Alter ein Ansteigen der Petechienzahlen zu beobachten ist (Hare und Müller). In allen Fällen bei der Purpura hyperglobulinämica findet man eine beträchtliche Erhöhung der im Serum gewöhnlich vorhandenen Eiweiße, relativ häufig Milzvergrößerungen und qualitativ und quantitativ unauffällige Ausstriche des Sternalmarkes. Müller stellt in einer zusammenfassenden Arbeit die stets vorkommende γ -Globulinvermehrung heraus und auch Pribilla fand bei seinen Purpura-Fällen in erster Linie γ -Globulinerhöhungen und nur einmal β -Globulinerhöhungen. In der Elektrophorese zeigt diese γ -Fraktion einen breitbasigen Gipfel, wie man ihn bei chronischen Infekten, bei den Kollagenosen und der Leberzirrhose findet (Müller). Nur bei den symptomatischen Formen der Purpura hyperglobulinämica entstehen hohe, steile, homogene Kurven. Von Erhöhungen der Blutfette wurde in keinem Fall berichtet. Daher ist das Krankheitsbild einer Purpura hyperglobulinämica mit Sicherheit auszuschließen.

2. Kryoglobulinämie:

Wegen der Lokalisation der Herde an den abhängigen Partien wurde an eine Kryoglobulinämie gedacht. Prädispositionen dieser Krankheit, die bei mehreren Dysproteinämien (Purpura hyperglobulinämica, Nephrose, Periarteriitis nodosa und Myelom) auftreten kann, sind einerseits die genannten Partien, andererseits die Akren. Baumgartner nennt einen Anstieg des Kälteagglutinin-Titers von über 1:32 bei 4°C pathologisch. Da bei der Patientin selbst durch stärkste Abkühlung der Oberfläche keine intravaskuläre Hämolyse provoziert werden konnte und der Nachweis von Kryoglobulin nicht gelang, ist eine Kryoglobulinämie daher ebenfalls auszuschließen.

3. Plasmocytom:

Die Seltenheit der Hautmanifestationen beim Plasmocytom ist dazu angetan, dieses Krankheitsbild genauer zu untersuchen um es ins rechte Licht zu rücken. Das Plasmocytom ist eine klinische Einheit, die durch markzelluläre, eiweiß-chemische und ossale Veränderungen charakterisiert wird (Leinbrock). Seit Einführung der intravitalen Knochenmarksbiopsie ist der Nachweis nicht nur durch die Bence Jones-Proteinurie möglich, sondern auch durch die charakteristischen Plasmazellen. Beide Untersuchungen spielen auch heute noch eine Rolle, doch nehmen seit der Einführung durch Tiselius die Elektrophoresebestimmungen einen sehr wichtigen Raum ein. Das cytologische Bild mit den verschiedenen Reifestadien der Zellen war für die Prognose ausschlaggebend, während heute eine Unterteilung in α -, β - und γ -Plasmocytome vorgenommen wird (Wuhrman und Wunderly). Davon sind die γ -Myelome am häufigsten, die α -Myelome am seltensten anzutreffen. Die β -Myelome stehen in der Mitte. Dies gilt auch in Bezug auf ihre Malignität. Die Myelomzacken sind in der Elektrophorese hoch und haben eine schmale Basis.

Bei Veränderungen des Bluteiweißbildes im Sinne eines typischen Myeloms geht die starke Vermehrung einer oder zweier Fraktionen mit einer Verminderung der anderen Fraktionen und der Albumine einher (Hartmann). Dies ist auch bei der Patientin ganz deutlich zu beobachten. Wuhrman und Wunderly sowie Leibetseder sind der Meinung, daß der vergrößerte α - oder β -Globulingipfel noch nichts über die jeweilige chemische Zusammensetzung aussagt. Zumeist sei der Gehalt an Lipoiden erhöht, jedoch seien oft die Polysaccharide daran beteiligt. Andererseits geben amerikanische Autoren und Nikkila an, bei Myelomfällen auffallend niedere Lipoproteidwerte einschließlich des Cholesterins gefunden zu haben. Sie setzen dies in Verbindung zu den bei anderen Neoplasien gefundenen niedrigen Blutfettwerten. Im Gegensatz dazu stehen die Angaben des schwedischen Forschers Pedersen, der bei einem Patienten mit β -Myelom eine enorme Lipämie fand. Nach Thannhauser war in diesem Fall die primäre Störung durch eine starke Bildung von β -Lipoiden verursacht. Auch Hartmann zeigt, daß beim β -Plasmocytom entsprechende Erhöhungen des Cholesterins bei stark angestiegener β -Globulinfraktion anzutreffen sind. Dieser Zusammenhang wurde noch deutlicher, da in einem Fall der Übergang eines β -Myeloms in ein γ -Myelom beobachtet werden konnte, wobei der Cholesterinwert sank. Andere Blutfettwerte wurden in dieser Arbeit nicht erwähnt. Auf der Suche nach neuen diagnostischen Verfahren zum Nachweis von Paraproteinen gelangte man zur Immunelektrophorese. Eastman und Yeoman haben bei Myelomkranken oft γ -Hyperglobulinämien gefunden. Graber und Williams erkannten, daß die β_{2a} -Globuline beim Myelom gewöhnlich stark vermehrt sind, manchmal extrem stark. In unserem Fall konnten mit Hilfe der Behringwerke, Marburg, der Medizinischen Poliklinik Marburg (Dr. Fricke, Direktor Prof. Dr. F. Hartmann) sowie der Medizinischen Poliklinik Köln (Priv. Doz. Dr. Kanzow, Direktor Prof. Dr. H. Schulten) verstärkte β_{2a} -Präcipitationslinien nachgewiesen werden, die im Normalserum mit der Immunelektrophorese nicht zu fin-

den sind. Die für Plasmocytome obligate Anämie konnte nicht festgestellt werden, obwohl bei der Kontrolluntersuchung die Erythrozyten eine leicht abfallende Tendenz zeigten. Eine relative Lymphozytose von 45% gegenüber Ausgangswerten von 31% wurde 4 Monate nach Ausbruch der Hauterscheinungen erstmals beobachtet. Es bestand eine leichte Eosinophilie, wie sie beim Myelom vorkommt. Plasmazellen im peripheren Blut waren nicht erhöht. Die typischen Plasmazellen, wie sie im Markausstrich bei Myelomkranken zu finden sind, konnten nicht nachgewiesen werden, wohl aber eine Vermehrung der lymphoiden Zellen (O.A.Dr.Argenton). Rohr entdeckte bei gewissen Myelomfällen eine größere Ähnlichkeit des Plasmas mit dem lymphoiden Retikulum. Zadek bemerkt, daß neben den plasmazellulären Formen die lymphoiden, weniger basisch tingierten Zellen einen bedeutenden Anteil ausmachen können, so daß man seiner Meinung nach in diesen Fällen von lymphoidplasmocytären Myelomen sprechen könnte.

Die Myelomdiagnose wird durch den Nachweis von Bence Jones im Harn gesichert. In der Gegenwart dieses Eiweißkörpers, für dessen Vorkommen es bis jetzt keine exakte Erklärung gibt, tritt im Harn bei einer Erwärmung auf 44-50°C eine Präcipitation auf, die bei höheren Temperaturen wieder verschwindet. Nach Heilmeyer soll die Ausscheidung mit Ausdehnung des Myeloms zunehmen. Leinbrock, der bei 30-65% der Fälle eine Bence Jones Proteinurie angibt, glaubt beim Fehlen des Bence Jones an die Bildung eines Komplexes, der als solcher festgehalten wird. Die Sicherung der Myelomdiagnose durch die Bence-Jones Proteinurie versagte in unserem Fall. Zu keinem Zeitpunkt konnte der Bence-Jones Körper nachgewiesen werden, ebenso fehlten die ossalen Veränderungen in Form der scharf begrenzten Aufhellung bei knotigen Plasmocytomwucherungen oder der diffusen Osteoporose. Trotzdem bestanden im rechten Unterschenkel und in der rechten Kreuzbeingegend zeitweise Schmerzen,

die auch nach der Cortisonbehandlung anhielten. Weitere Befunde, die die Diagnose eines Myeloms stützen könnten, die B.S.G., die Harnsäure-, Calcium- und Phosphorwerte im Serum und die verschiedenen Serumlabilitätsproben hatten bis auf die Serumlabilitätsproben keinen pathologischen Charakter.

Vom Plasmocytomtyp, von der Art, der Zahl und Größe der Herde, vom Grade der dysproteinämischen Abweichungen wird der Ausfall der Serumlabilitätsproben bestimmt. So zeigen nach Wuhrman und Wunderly sowie Leinbrock Plasmocytome mit normalen Bluteiweißen ein normales Weltmannband, gelegentlich eine schwach positive Cadmiumreaktion. Die Cadmiumreaktion ist bei der Patientin einige Male angedeutet positiv gewesen. Beim α -Plasmocytom findet sich ein stark verkürztes Weltmannband, meist eine deutliche Cadmiumreaktion, beim β -Myelom ebenfalls ein stark verkürztes Weltmannband und eine völlig negative Cadmiumreaktion. Da die Patientin ein stark verkürztes Weltmannband zeigte, lassen sich hieraus keine endgültigen differentialdiagnostischen Schlüsse ziehen.

Plasmocytome bieten aber außer den erwähnten markzellulären, eiweißchemischen und ossalen Veränderungen Erscheinungen an der Haut, die nicht übersehen werden dürfen. Auf diese Hautmanifestationen beim Myelom soll nun im folgenden eingegangen werden: Ihre Einteilung erfolgt in spezifische und unspezifische Formen. Die spezifischen sind nach Bluefarb und Fayolle sowie Leinbrock extramedulläre Plasmocytome der Haut ohne Knochenerscheinungen. Histologisch sind in 1/3 der Fälle diffuse, tumorartige, polypöse, teils erodierte Wucherungen nachweisbar, in einem weiteren Drittel solitäre Plasmocytome der Mundhöhle, im letzten Drittel besteht ein Zusammenhang der Tumoren mit den anliegenden Knochen ohne sonstige Anhaltspunkte für ein Myelom. Die metastatischen Hautplasmocytome sind weich. Oft sind es

nekrotisierende und ulcerisierende Tumore vom d'emblée Typ der Mykosis fungoides (Leinbrock). Da in den histologischen Präparaten von Arm, Unterschenkel und Brust der Patientin keine für spezifische Veränderungen sprechenden Befunde erhoben werden konnten, sollen hier nur die unspezifischen Hautveränderungen näher erörtert werden. Beim multiplen Myelom, das nach Snapper besser generalisierte Myelomatose genannt werden sollte, finden sich Erscheinungen an der Haut, die nach eingehenden Untersuchungen der Bluteiweiße, der B.S.G., des Blutbildes und des Sternalmarkes nicht als selbständige Hauterkrankung angesehen werden dürfen. Payolle nennt in seiner Arbeit Knoten und Tumoren der Haut, raynaudartige Bilder, reaktive Dermatosen und die Hauthämorrhagien.

Knoten und Hauttumoren kommen einerseits als spezifische Veränderungen vor, andererseits können sie als unspezifische Veränderungen auftreten, die z.B. Folge einer Amyloid-einlagerung sein können. Hautveränderungen im Sinne einer Amyloidose sind durch die negativen Ergebnisse im histologischen Schnitt bei der Patientin zu verneinen und können die Effloreszenzen mit den Hautblutungen nicht erklären.

Die Manifestationen einer Cryoglobulinämie, deren klinisches Bild von Lerner und Watson erstmals aufgestellt wurde, können als raynaudartige Bilder, als cutis marmorata, als Purpura und als Geschwüre und Hautnekrosen in Erscheinung treten, spielen aber in unserem Fall keine Rolle, da der Kälteagglutinationstiter mit 1:32 völlig normal war. Die Spontangelierung des Serums, die bei der Patientin allerdings nur ein einziges Mal auftrat, könnte durch die Erhöhung der Viskosität erklärt werden, die Hartmann und Magnus-Levy beim Plasmocytom zunächst als Folge der quantitativen Veränderung des Serumeiweißspektrums ansehen.

Nach Bluefarb und Haensch bestehen bei den meisten Myelomen Tendenzen zu Hämorrhagien. Diese komplizieren die raynaudartigen Bilder, die Amyloidosen der Haut und die reaktiven Dermatosen. Manchmal sind Hämorrhagien das erste Symptom und lenken die Aufmerksamkeit auf eine Erkrankung des hämatopoetischen Systems. Sie sind gekennzeichnet durch Ekchymosen, subkutane Haematome und petechiale Blutungen. Bluefarb vertritt die Ansicht, daß Hauthämorrhagien besonders in den Partien gefunden werden, die der Kälte ausgesetzt sind. Dort sollen mikroskopisch Eiweißniederschläge an den Hautgefäßen nachweisbar sein. Die Art der Blutungen sowie ihre Ursachen können völlig verschieden sein. Haensch weist in seiner Arbeit nicht nur solitäre, sondern vor allem kombinierte Störungen nach, die in das Gebiet der Thrombopathien, der Koagulopathien und der vaskulär bedingten Blutungen fallen. So können also Thrombopenien durch Verdrängung des Knochenmarkes im Spätstadium eines Myeloms Hauthämorrhagien erklären. Die Thrombozytenzahlen des zu untersuchenden Falles bewegten sich jedoch im Normalbereich, ein Wert von 128 000 Thrombozyten wurde nur einmal gefunden. Häufiger als die Thrombopenien sind die Störungen des Blutgerinnungsmechanismus. Es handelt sich dabei um meist ganz komplexe Störungen, die in allen drei Phasen der Blutgerinnung vorkommen können. Solche Gerinnungsstörungen können sogar bei normalen, funktionstüchtigen Gerinnungselementen auftreten und durch Hemmkörper bedingt sein (Haensch). Lüscher und Labhard fanden bei einem Plasmocytomkranken ein Globulin, das der β - und γ -Globulinfraktion angehörte und nach ihren Untersuchungen die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin verhindern konnte. Es kam bei diesem Gerinnungsvorgang nicht zur Bildung eines festen Fibringerinnsels - wohl eine ähnliche Störung, wie sie auch Thannhauser erwähnt: „Diese Störung kommt nicht ganz selten beim Myelom, besonders beim β -Myelom vor“.

Die Untersuchungen der Thrombozyten, die Prof. Jürgens aus der II. Medizinischen Univ.-Klinik, Frankfurt (Direktor: Prof.Dr.J.Frey) bei der Patientin durchführte, ergaben einmal eine völlige Aretraktilität des Blutkuchens und erklärten damit den lange andauernden flüssigen Zustand des Blutes in den Effloreszenzen. Bei einer späteren Gerinnungsanalyse konnte neben einer starken Retraktionsschwäche des Gerinnsels ein Hinweis auf eine Störung in der Prothrombinsynthese gefunden werden. Eine toxische Endothelschädigung, die als eine weitere Ursache für Hämorrhagien beim Myelom in Frage kommt und die beispielsweise im urämischen Stadium durch Ablagerung toxischer Produkte auftritt, bleibt bei völlig normalen Harnsäurewerten außer Betracht.

Für eine Amyloideinlagerung, die die Gefäßpermeabilität derart verändert, daß es zum Durchtritt von flüssigen und zellulären Blutbestandteilen kommt, bestanden im histologischen Schnitt keine Anhaltspunkte. Die Hämorrhagien sind also auf diese Weise nicht erklärbar.

Die reaktiven Dermatosen beim Myelom werden in großer Vielzahl beschrieben. Fayolle nennt in seiner Arbeit eine multiple Adenopathie mit generalisiertem Prurigo, außerdem eine Urticaria, die im Verlaufe eines Myeloms auftrat.

Schon 1910 berichtete Bruno Bloch über Erscheinungen bei einem 67-jährigen Mann, der an den Extremitäten und an der Brust erythemartige macuopapulöse Effloreszenzen zeigte, und Bodo Spiethoff erwähnte 1908 einen Fall von Erythrodermie bei Drüsen- und Knochentumoren. Die Dermatose erschien in diesem Fall 11 Monate vor den klinischen Zeichen eines Morbus Kahler.

Viele der in der Literatur beschriebenen Krankheitsbilder sind jedoch in einer Zeit entstanden, als wichtige Untersuchungen wie die Elektrophorese, die Immunelektrophorese und die Ultrazentrifugenuntersuchung nicht existierten und daher letztlich eine differentialdiagnostische Zuordnung nicht mit Sicherheit erlaubten.

4. Fettstoffwechselstörungen (Erythema elevatum diutinum):

Im Folgenden soll nun die Frage geklärt werden, ob die bei der Patientin extrem hohen Blutfettwerte primär aufgetreten sind oder ob sie in einem kausalen Abhängigkeitsverhältnis zu einer anderen Grundkrankheit stehen.

Außer den Xanthelasmen finden sich an anderen Körperregionen keine Veränderungen, wie sie sich bei den primären Formen der Hyperlipidämie nachweisen lassen. Außerdem werden bei diesem Krankheitsbild viel höhere Neutralfette und typische Abdominalkrisen gefunden. Neben den Neutralfettvermehrungen wurden bei der Patientin Cholesterinwerte beobachtet, die bis auf das Dreifache der Normalwerte angestiegen waren, aber entsprechend dem Alter der Patientin ohnedies höher anzusetzen sind. Die im August 1960 vorangegangene schwere Pneumonie könnte nach einer anfänglichen Hypcholesterinämie eine sekundäre Hypercholesterinämie hervorgerufen haben, ohne jedoch damit die Effloreszenzen zu erklären (Schliephake). Als weitere Ursache einer Hypercholesterinämie käme ein Myxoedem in Betracht, bei dem ja alle Lipidfraktionen, besonders das Cholesterin, erhöht sind. Untersuchungen in dieser Richtung wurden nicht durchgeführt. Da auch bei der Nephrose Neutralfetterhöhungen und in späteren Stadien auch Cholesterinerhöhungen gefunden werden, erwog man ein nephrotisches Bild, zumal eine Hypalbuminämie nachweisbar war. Oedeme bestanden jedoch nur bei der Aufnahme und wurden zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr beobachtet. Albumen konnte im Urin niemals in größerer Menge nachgewiesen werden. Da das Blutplasmacholesterin in der Leber gebildet wird und an eine intakte Lebertätigkeit gebunden ist, wurden zahlreiche Untersuchungen der Leberfunktionen durchgeführt. Die Serumlabilitätsproben waren mit Ausnahme des Weltmann-Koagulationsbandes und der Cadmiumreaktion schwach positiv, die übrigen Serumlabilitätsproben ergaben Normalwerte. Nur der Bromsulfaleintest ergab mit 5,5% einen Wert, der gerade noch am Rande

des Normalbereiches liegt. Pankreasschädigungen wurden wegen normaler bis leicht erniedrigter Blutzuckerwerte und normaler Diastasewerte im Blut und Serum, die zu einem späteren Zeitpunkt jedoch erhöht waren, nicht in Erwägung gezogen. Bei arteriosklerotischen Prozessen, wofür neben dem Alter der Patientin auch die Röntgenaufnahmen mit den sichtbaren Gefäßen (Aorta und Carotis interna) sprechen, sind wohl Erhöhungen der Fette einschließlich des Cholesterins bekannt, jedoch keine derartigen Hauterscheinungen.

Die Ursache der Blutfetterhöhungen ist nach diesen Überlegungen also nicht eindeutig festzustellen. Auf der Gedächtnissitzung der Frankfurter Dermatologischen Vereinigung am 26.6.1961 anlässlich des 100. Geburtstags von K. Herxheimer wurde die Ursache der Fetteinlagerungen diskutiert, die sich im histologischen Präparat der Haut als Bänder von Schaumzellen in der oberen und mittleren Cutis zeigen und auch die kleinen Gefäße umscheiden.

Braun-Falco dachte an eine mögliche sekundäre Form der Hyperlipidämie bei Erkrankungen der Leber, des Pankreas und der Niere, wobei die nekrotisierende Angiitis unabhängig durchgemacht wird. Er erwähnte den Fall einer eosinophilen Retikuloze, bei dem unter der Therapie als Folge von zerfallenden Leukozyten plano-tuberöse xanthomatisierte Herde auftraten. Korting vermutete eine primäre Hyperlipidämie mit sekundärer Xanthomatisation der nekrotisierenden Angiitis.

Im weiteren Verlauf wurde an eine seltene Hauterkrankung gedacht, über die Haber und Russel 1950 vor der königlichen Gesellschaft der Medizin in London ausführlich berichteten. In einer späteren Arbeit faßte Haber noch einmal die Ergebnisse sowie die historische Entwicklung zusammen: Er beschreibt die runden oder ovalen Hauterscheinungen als Papeln oder Knoten von der Größe bis zu einem Durchmesser von einem Zentimeter. Ihre Farbe kann bei ein und demselben

Patienten stark wechseln. Die Mehrzahl der Herde ist jedoch rötlich oder purpurfarben mit einem schwärzlich-braunen oder gelblich-braunen Unterton, so daß die Effloreszenzen prima vista an ein Xanthoma tuberosum denken lassen. Die Oberfläche ist meist weich oder mit ganz wenigen Schuppen bedeckt, kann aber auch mit Krusten bedeckt sein, von denen viele hämorrhagisch und unabhängig von einem Trauma entstanden sind. Diese hämorrhagische Komponente ist typisch, und in einigen Fällen konnte sogar eine Purpura festgestellt werden. Eine Abgrenzung der Herde gegenüber dem gesunden Gewebe ist gut möglich. Bei der Lokalisation der Effloreszenzen betont Haber den symmetrischen Befall, insbesondere Hand- und Fingerrücken, Streckseiten der Ellbogen und Kniee. Manchmal sind auch Herde an den Oberschenkeln, an den Nates und an der Brust zu finden. Der Verlauf dieses Krankheitsbildes, des Erythema elevatum diutinum, wird von Haber als ein chronisch fortschreitender Prozeß angegeben, der sich in den meisten Fällen über einen Zeitraum von 5-10 Jahren erstreckt, eventuell mit einer Rückbildung. Diese kann auch in einem kürzeren Zeitablauf stattfinden, so daß man vor allem an den Unterschenkeln als Reste der Effloreszenzen nur eine bräunliche Pigmentierung vorfindet. Haber beobachtete neben der rückläufigen Tendenz neue Eruptionen an ein und derselben Stelle, wobei Temperaturveränderungen eine wichtige Rolle spielen sollen. In dem von ihm beschriebenen Fall zeigten die Effloreszenzen während des Rückbildungsstadiums eine gelbe Farbe, die Knoten hatten sich in bräunlich-rote Flecken mit einem festen, erhabenen, glänzend gelben Rand verwandelt. Da aber nicht festgestellt werden konnte, ob einige Herde die ganze Zeit über gelb gewesen waren, andere aber nicht gelb wurden, stellte Haber nur die Vermutung an, daß die gelbe Farbe vielleicht eine gewisse aktive Phase der Erkrankung verkörpere. Er steht damit im Gegensatz zu Ketron, der 1934 die Xanthomatization in Beziehung

zu dem Grade der Infiltration setzte. Auch Herzberg gibt neben der genauen Beschreibung der Effloreszenzen, die denen von Haber weitgehend ähneln, den relativ gutartigen Verlauf an, ebenso die spontane Rückbildung der Knoten unter Abflachen und Einsinken in das Niveau der Haut mit oder ohne Narbenbildung, wie wir sie bei der Patientin beobachten konnten. Auch die hämorrhagische Blasenbildung, aus der sich Ulcerationen entwickeln können, wird erwähnt. Es gibt keine Geschlechtsdisposition, denn beide Geschlechter werden gleich häufig befallen. Vorzugsweise erkranken Menschen im Alter von 30-60 Jahren, aber diese Möglichkeit besteht auch in einem früheren oder späteren Lebensabschnitt.

Die allgemeinen Untersuchungen der einzelnen Patienten sowie die Laborbefunde sind in den vorliegenden Arbeiten verschieden exakt durchgeführt worden. Sie fehlen gänzlich in den zuerst beschriebenen Fällen. In den späteren Veröffentlichungen des Erythema elevatum diutinum werden hohe oder normale Blutsenkungswerte angegeben, selten Veränderungen im Blutbild, gelegentlich eine leichte Eosinophilie. Thrombozytenveränderungen wurden in keinem Falle festgestellt. Bei Knochenmarksausstrichen fällt die Beobachtung von H.Langhof und R.Zobel auf, die einen Fall der Erythema elevatum diutinum bei Mutter und Tochter beschreiben und dort wie auch bei unserer Patientin eine Vermehrung vor allem der lymphoiden Zellen, aber auch der Plasmazellen vorfinden. Soweit Blutzuckerwerte in den verschiedenen Arbeiten angegeben werden (Haber, Herzberg, v.d.Lugt, Sobel und Pollock), sind diese an der unteren Grenze der Norm.

Die Elektrophoreseuntersuchungen zeigen in allen Fällen eine Abweichung von der Norm. In dem Fall von Degos und Mitarbeiter sind die α_2 - und β -Globuline erhöht bei relativer Verminderung der γ -Globuline sowie der Albumine. Herzberg stellt eine Vermehrung der β - und γ -Globuline fest. Langhof und v.d.Lugt konnten γ -Globulinerhöhungen nachweisen.

Die Blutfette zeigten Erhöhungen des Cholesterins (Langhof und Zobel, Haber, Degos und Mitarbeiter, Gahlen), die ungefähr den Befunden bei der Patientin entsprachen.

Bis auf die frühen Arbeiten, die rein beschreibend das Erythema elevatum diutinum diagnostizierten, wird in allen späteren Veröffentlichungen auf die Eigenart des histologischen Bildes hingewiesen. In einem Fall wird sogar auf Grund der histologischen Untersuchung die Einordnung als Erythema elevatum diutinum getroffen (Kalkoff). Die charakteristischen histologischen Befunde hat Dalla Favera 1910 folgendermaßen beschrieben: Acanthosis der Epidermis, Infiltration der Cutis mit Eosinophilen und Makrophagen, die Zelltrümmer enthalten, außerdem polymorphkernige Leukozyten, die Übergang in Nekrose zeigen. Frühwald (1916) fand im Gegensatz hierzu keine Nekrose, lediglich diffuse und perivaskuläre Infiltration von Rundzellen und polymorphkernigen Leukozyten, außerdem Vermehrung der Fibroblasten, die zu einer Fibrose führten. 1942 stellten Engmann und Mitarbeiter beim Erythema elevatum diutinum eine bemerkenswerte Hyperkeratose mit Verdickung der Granularschicht fest. Im Corium sahen sie ein dichtes Infiltrat, besonders in den oberen Anteilen mit vielen Lymphozyten und Epitheloidzellen. Die oberflächlichen Blutgefäße waren erweitert, ihre Endothelien hyperplastisch. Ketron, der an Hand von fünf Biopsien am besten den Verlauf des Erythema elevatum diutinum in den histologischen Präparaten beurteilen kann, erwähnt außer dem perivaskulären Infiltrat und der endo-

thelialen Proliferation mit Verschuß der Gefäße den Schwund des elastischen Materials im Bereich der Infiltration. Haber schildert einen histologischen Befund, der sich weitgehend mit der letzten Probe-excision der Patientin deckt. Auch hier Acanthose wie bei der Patientin, isolierte Kollagenbündel in der oberen Cutis, perivaskuläre Infiltrate und Vermehrung der Fibroblasten in der gesamten Cutis. Herzberg erwähnt die vorwiegend extrazelluläre Li-poideinlagerung, die seiner Meinung nach sekundär im Sinne eines Schlackenfanges im hypoxämischen Ge-webe erfolgt. Bei zwei weiteren von ihm beschriebenen Fällen fehlt die Lipoideinlagerung im Gewebe. Langhof und Zobel konnten in einem größeren Infiltrat doppelbrechende Cholesterinkristalle und vereinzelte Schaumzellen nachweisen, und auch Kalkoff und Herzberg fielen bei der Scharlachrotfärbung ganz wenige Zellen auf, die feinste, tropfenförmige, bräunlich-rote Ablagerungen im Zytoplasma zeigten. Diese Pigmentgranula waren doppelbrechend. In unserem Falle sind doppelbrechende Fette mit Sicherheit nicht nachweisbar. Einzelne Faserbündel färben sich jedoch in der tieferen Cutis mit Sudanschwarz an, und auch die Pigmentgranula, die sich in den Zellen des perivaskulären Infiltrates nachweisen lassen, zeigen diese Färbung.

Die Hautveränderungen und die histologischen Befunde des Erythema elevatum diutinum ähneln weitgehend denen, die Urbach und Mitarbeiter und Laymon bei der extrazellulären Cholesterinose beschrieben haben. Auch hier livide Farbe der Knötchen, später ins Bräunliche übergehend, und isolierte oder in Gruppen angeordnete Effloreszenzen, ebenso schubweiser Verlauf wie beim Erythema elevatum diutinum. Im histologischen Präparat lassen sich bei der extrazellulären Cholesterinose bräunliche, nicht doppelbrechende Substanzen um die Gefäße

nachweisen, weitere Befunde also, die wir auch bei der Patientin antrafen. Nicht nur Weidmann hat eine Beziehung des Erythema elevatum diutinum zur extrazellulären Cholesterinose vermutet, sondern auch Herzberg und neuerdings auch Laymon sehen in dieser eine Variante des Erythema elevatum diutinum. Damit wird die Sonderstellung dieser Krankheit als Lipoidose abgelehnt. Bei dem Versuch zur Klärung der Pathogenese diskutierten bereits Urbach und Mitarbeiter folgende drei Möglichkeiten: Einmal die primäre Erkrankung des R.E.S. bei einer gleichzeitig bestehenden Cholesterinstoffwechselerkrankung, die dann das Krankheitsbild eines Lipoidgranuloms zur Folge hat. Die Fettspeicherung beim Lipoidgranulom ist allerdings intrazellulär. Als andere mögliche Ursache bei der Entstehung der extrazellulären Cholesterinose werden entzündlich-infektiöse Momente genannt. Durch primäre Zellschädigung und Zelluntergang kommt es in deren Folge zum Freiwerden von Cholesterin, das in den Geweben abgelagert wird. Als dritte Möglichkeit der Pathogenese wird eine primäre Lipoid- und Stoffwechselstörung angesehen, wobei freies Cholesterin eine primäre Schädigung des Gefäßendothels hervorruft. Urbach und Mitarbeiter entschließen sich - vielleicht im Zusammenhang mit der damaligen Forschungsrichtung der Wiener Schule - für diese dritte Möglichkeit. Sie begründen ihre Auffassung mit der schon frühzeitigen Ablagerung von freiem Cholesterin in und um die Gefäßwand, wobei das freie Cholesterin auf Endothel und Gewebe aggressiv einwirkt. Sobel und Pollock schließen sich der Auffassung Urbachs und Mitarbeiter weitgehend an, erwähnen aber besonders die mangelnde Fähigkeit dieser Patienten, Lipide abzubauen bzw. diese Fette in Suspension zu halten. Mit dieser quantitativen und qualitativen Störung der Cholesterinase erklären sie die in ihren Fällen gefundenen sehr niedrigen Werte für Gesamtfett

und Cholesterin. Andere Autoren geben normale oder leicht erhöhte Blutfettwerte an (Haber she.S.34). Heute werden als auslösende Ursachen der extrazellulären Cholesterinose und damit auch des Erythema diutinum elevatum allergische Komponenten diskutiert, zumal in der Anamnese der Patienten häufig Anginen (Degos und Mitarb.) oder rheumatische Erkrankungen nachweisbar sind. Haber setzt in seiner Arbeit das Erythema elevatum diutinum in Beziehung zum Erythema exsudativum multiforme und vermutet bei der Auslösung zirkulierende Bakterientoxine. Diese sensibilisieren die Blutgefäße, die hierauf mit einer akuten Entzündung antworten. In Amerika ist noch immer die Auffassung von Weidmann gültig, daß die eigenartigen Gefäßveränderungen beim Erythema elevatum diutinum Ausdruck einer generellen Toxikose sind. Russel sieht einen histologisch gesicherten Fall eines Erythema elevatum diutinum nach Penicillinbehandlung auftreten. Herzberg glaubt an eine polyätiologische Entstehung dieser Krankheit und leitet aus der feingeweblichen Struktur eine vaskuläre Allergie ab. Die in einigen Fällen wie auch bei der Patientin beobachtete massive Fetteinlagerung, die in erster Linie extrazellulär erfolgt, muß als sekundäre Xanthomatization in einem vorgeschädigten Gewebe gedeutet werden. Dieses wird von Laymon bestätigt und wurde schon 1961 von Korting für den vorliegenden Fall diskutiert.

Bei der Durchsicht der Literatur fand sich eine Arbeit von Duperrat und Rappaport über ein histologisch gesichertes Erythema elevatum diutinum, in dessen Verlauf eine diffuse Myelomatose diagnostiziert wurde. Die Myelomatose wurde vier Jahre nach Ausbruch der Hauterscheinungen festgestellt und konnte durch verschiedene Befunde (B.S.G., Plasmocytose im Sternalmark, β -Globulinerhöhungen in der Elektrophorese und osteolytische Herde im Schädeldach), insbesondere durch den Nachweis von β_{2a} -Globulinen mit der Immunelektrophorese gesichert werden. Die Verfasser betonen, daß es zwar eine große Anzahl von Veröffentlichungen über Plasmocytome gibt, jedoch bisher keine derartige Beobachtung.

III

Diskussion.

Auf Grund des histologischen Bildes mit Acanthose, isolierten Kollagenbündeln in der Cutis, perivaskulären Infiltraten und Vermehrung der Fibroblasten in der gesamten Cutis sowie der Anfärbung der perivaskulär gelegenen Pigmentgranula und der Kollagenfasern in der tieferen Cutis mit Sudanschwarz ist an die Möglichkeit eines Erythema elevatum diutinum zu denken. Für diese Diagnose sprechen auch der rezidivierende Verlauf mit Rückbildungstendenz der Knoten unter Abflachen und Einsinken in das Niveau der Haut mit oder ohne Narbenbildung, dazu die Neigung zu Hämorrhagien in den Effloreszenzen, aus denen sich teilweise Ulcerationen entwickelten. Aus den Laborbefunden, die bei diesem Krankheitsbild bis auf die Vermehrung der Plasmazellen und der lymphoiden Zellen weitgehend unauffällig sind, lassen sich keine endgültigen Schlüsse ziehen.

Die ständig hohen B.S.G.-Werte, die laufenden β -Globulin-erhöhungen in der Elektrophorese, vor allem aber der von drei verschiedenen Instituten durchgeführte Nachweis von Paraproteinen mit der Immunelektrophorese weisen jedoch auf eine andere Erkrankung - das Plasmocytom - hin. Die bei den Myelomen häufig festgestellten Störungen des Blutgerinnungsmechanismus, die bei der Patientin durch Prof. Jürgens zwei Mal bestätigt wurden, können als weiterer Beweis gewertet werden. Andererseits fehlen wichtige Charakteristika des Plasmocytoms wie die osteolytischen Herde, die Bence Jones Proteinurie, die Plasmocytose im Sternalmark, so daß eine eindeutige Myelomdiagnose nicht voll gerechtfertigt erscheint.

Als weitere Formen der Paraproteinämie kämen die Krankheitsbilder des Morbus Waldenström und der Kryoglobulinämie in Frage. Diese scheiden jedoch aus, weil der Nachweis von Makroglobulinen und Kryoglobulinen trotz mehrfacher Untersuchungen nicht möglich war.

Die Entstehungsursache des Erythema elevatum diutinum wird in der Literatur verschieden beurteilt. Herzberg vermutet eine Polyätiologie und leitet aus der feingeweblichen Struktur einen allergischen Gefäßprozeß ab, den auch Laymon bei Sitz in den hautnahen Arteriolen und Kapillaren als Ursache der polymorphen Eruptionen des Erythema elevatum diutinum ansieht. Wiener weist anlässlich einer Diskussion auf die ähnlichen Veränderungen hin, die bei vielen nichtspezifischen Gefäßerkrankungen gefunden werden. Der von Duperrat und Rappaport beobachtete Fall eines Erythema elevatum diutinum im Begleitung eines Myeloms ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Die Verfasser vermuten, daß das pathologische Eiweiß, das Paraprotein, die Rolle eines Allergens gespielt hat und klinisch dann das Erythema elevatum diutinum hervorgebracht hat. Auch im vorliegenden Fall lassen sich einerseits im histologischen Bild die charakteristischen Veränderungen eines Erythema elevatum diutinum nachweisen, andererseits die Paraproteinämie, die sich aber auf Grund der übrigen Befunde nicht dem Krankheitsbild des Plasmocytoms zuordnen läßt. Es handelt sich auch in unserem Falle entsprechend den Ergebnissen von Duperrat und Rappaport um ein Erythema elevatum diutinum, wobei das Paraprotein als Allergen aufzufassen und für die hyperergische Gefäßreaktion verantwortlich zu machen ist.

So ist das Erythema elevatum diutinum keine Krankheit sui generis, sondern in diesem Fall lediglich ein Symptom auf Grund einer Störung im Eiweißstoffwechsel. Über deren Spezifität kann nach dem bisherigen Krankheitsverlauf noch nichts Sicheres ausgesagt werden.

IV

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird über ein Krankheitsbild berichtet, das bei einer 76-jährigen Patientin auftrat. Nach Durchsicht der Literatur und Vergleich der Befunde kommt man zu dem Schluß, daß es sich um ein Erythema elevatum diutinum bei Paraproteinämie handelt.

Zur endgültigen Bestätigung der Diagnose bedarf es der weiteren Beobachtung des Krankheitsverlaufes bei der Patientin.



Abb. I Hautveränderungen an beiden Mammae zu Beginn der stationären Behandlung.



Abb. II Rückgang der Hautveränderungen während des ersten klinischen Aufenthaltes.

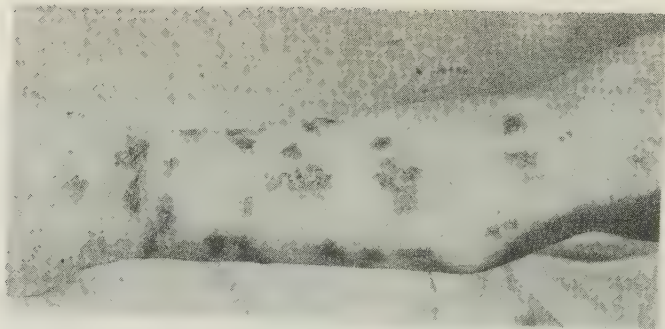


Abb.III Hautveränderungen an den Unterschenkeln zu Beginn des stationären Aufenthaltes.

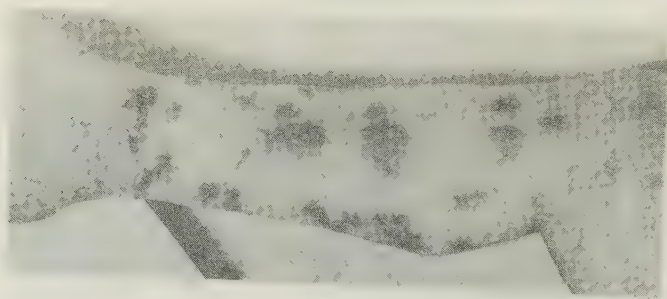


Abb. IV Abheilungsstadium im Verlauf der klinischen Behandlung.

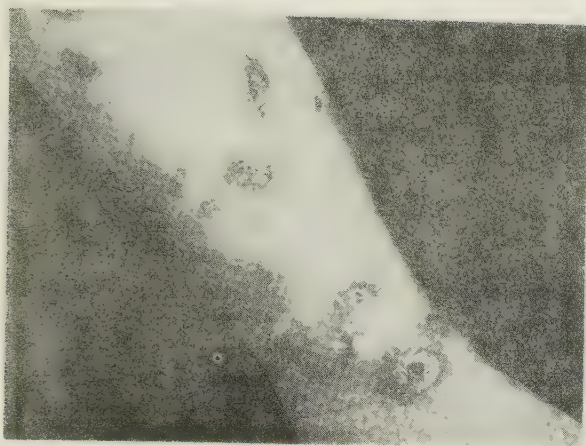


Abb. V Detail aus Abb. II

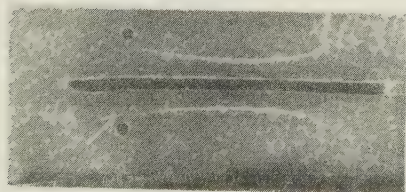


Abb.VI Nachweis des Paraproteins mit Hilfe der Immunelektrophorese, durchgeführt von der Medizinischen Poliklinik in Marburg.

Literaturverzeichnis.

- Apitz, K.: Klin. Wchschr. S. 1025 (1940/II)
- Baumgartner, W.: Schw. med. Wchschr. S. 1157 (1955)
- Blix, G. u. McFarlane, A. S.: zit. in Pezold, F. A.: Verh. Ges. f. inn. Med. S. 427 (1960)
- Bluefarb, S.: Arch. of Dermat. 72, 506 (1955)
- Böhle, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 29 (1956/57)
- Bürger, M. u. Grütz, O.: Arch. f. Dermat. 166, 542 (1932)
- Bury, J. S.: Ill. med. News. 3, 34 (1889)
- Combes, F. C., Behrman, H. T. u. Saperstein, R.: Arch. Derm. Syph. Chicago 57, 219 (1940)
- Dalla-Favera, G. B.: Derm. Z. 17, 541 (1910)
- Degos, M. M. R. u. Mitarb.: Bull. de Dermat. S. 226 (1952)
- Duperrat, M. M. u. Rappaport, F.: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 66, 6 (1959)
- Eastman, R. D. u. Yeoman, W. B.: zit. in Acta Med. Scand. Suppl. 367 Lund (1961)
- Engel, R.: Klin. Wchschr. S. 3368 (1947)
- Engman, Jr. u. Mitarb.: Arch. Derm. Syph. Chicago, 45, 334 (1942)
- Epstein, N. N. u. Mitarb.: Arch. Derm. Syph. Chicago, 65, 70 (1952)
- Fagerberg, S. E.: Acta dermat.-venerol. 34, 409 (1954)
- Fayolle, J.: Dissertation aus der Univ.-Hautklinik zu Lyon (1957)
- Franz, G.: Frankfurter Ztschr. Path. 49, 431 (1936)
- Frühwald, R.: Derm. Wchschr. 63, 995 (1916)
- Gahlen, W.: Arch. Klin. Exp. Dermat. 211, 477 (1960)
- Gans, O. u. Steigleder, K.: Histologie d. Hautkrkh., Springer-Verl., Göttingen (1955) Kap.: Xanthomatosen, S. 149
- Goodman, B.: Dtsch. Arch. klin. Med. 201, 344 (1959)
- Gottron, H. A. u. Schönfeld, W.: Dermatologie und Venerologie, Bd. III TL^{II} Kap. Amyloidosen, S. 1155, S. 1124
- Graber, P. u. Williams, C. A.: Biochim. biophys. Acta 10, 193 (1953)
- Haber, H.: Brit. Journal of Dermat. 67, 121 (1955)
- Haber, H. u. Russel, B.: Brit. J. Derm. 62, 460 (1950)
- Haltinger, M. u. Geiser, P.: zit. in Schönfeld-Gottron, Kap. Amyloidosen
- Hare, F. W. u. Miller, A. J.: zit. in Gottron-Schönfeld, Bd. IV, Kap. Alterserscheinungen an der Haut.

- Hartmann, F.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 196, 161 (1949/50)
- Heilmeyer, L.: Lehrbuch für innere Medizin, Kap. Blut und Blutkrankheiten, S. 432
- Heite, H. J. u. Scharwenka, H. X.: Arch. klin. u. experiment. Derm. 208, 260 (1959)
- Haensch, R.: Hautarzt 3, 98 (1959)
- Herzberg, J.: Arch. f. klin. u. experiment. Derm. 205, 477 (1958)
- Herzberg, J.: Derm. Wchschr. 138, 1318 (1958)
- Hutchinson, J.: Arch. Surg. Lond. 1, 372 (1890)
- Kalkoff, K. W.: Derm. Wchschr. 142, 788 (1960)
- Ketron, L. W.: Arch. Derm. Syph. Chicago 50, 363 (1944)
- Knoth, W. u. Füller, H.: Arch. Derm. Syph. Berlin 199, 109 (1954/55)
- Langhoff, H. u. Zobel, R.: Derm. Wchschr. 141, 496 (1960)
- Lapière, S.: Bull. Soc. franc. Derm. Syph. 66, 679 (1959)
- Laymon, C. W.: Arch. Derm. Syph. 35, 269 (1937)
- Laymon, C. W.: Arch. of Dermat. 85, 22 (1961)
- Letterer, E.: Beitr. path. Anat. 75, 486 (1926)
- Leibetseder, M.: Wiener Ztschr. f. inn. Med. 32, 1 (1951)
- Lerner A. B. u. Watson C. J.: Amer. J. med. Sc. 214, 410 (1947)
- Leinbrock, A.: Hautarzt 9, 249 (1958)
- V. d. Lugt, L.: Dermatologic. 119, 69 (1959)
- Luscher, E. u. Labhard, A.: Schw. med. Wchschr. 77, 190 (1947)
- Macheboeuf, M.: zit. in Thannhauser, S. J. Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten, Thieme-Verl., Stuttgart (1958) Kap. V ehikelfunktion der Bluteiweißkörper S. 461
- Möslein, P.: Hautarzt 10, 482 (1959)
- Movitt, E. R. u. Mitarb.: Arch. intern. Med. 87, 79 (1951)
- Müller, R.: Zeitschr. f. klin. Med. S. 155 (1958/59)
- Nikkila, S.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 5, 8 (1958)
- Oppenheim, M.: Zbl. f. Hautkrankheiten 32, 179 (1930)
- Pedersen, K. O.: zit. bei Thannhauser, Kap. Myelom, S. 480
- Pezold, F. A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma des Menschen, Göttingen 1961, Kap. Beziehungen zum Lebensalter und Geschlecht, S. 131
Kap. Hyperlipidämien bei inneren Erkrankungen
- Pribilla, J.: zit. in Dörken, H.: Acta hämat. 10, 340 (1953)

- Radcliffe-Crocker, H.: Brit. J. Derm. 14, 1 (1902)
- Radcliffe-Crocker, H. Brit. J. Derm. 6, 1 (1894)
- u. Williams, C.:
- Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark, Stuttgart 1949, S. 330
- Schliephake, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 198, 316 (1951)
- Schetteler, G.: Arteriosklerose des Menschen, Stuttgart 1961, S. 201
- Schrade, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. 201, 344 (1954)
- Sobel, W. u. Pollock, H. J.: Arch. of Derm. 58, 206 (1948)
- Spithoff, B.: zit. bei Bluefarb, S.: Arch. of Derm. 72, 506 (1955)
- Thannhauser, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, Stuttgart 1957 Kap. Vehikelfunktion d. Bluteiweißkörper, S. 460
Hyperglobulinämien, S. 471
Myelom S. 479
Hyperlipämie S. 597
- Tiselius, A., Blix, G. u. Svenson, H.: J. Biol. Chem. Baltimore 137, 485 (1941)
- Thingstad, R.: Nord. med. Scand. 44, 1819 (1950)
- Urbach, E. u. Mitarb.: Arch. Derm. Syph. Berlin, 166, 242 (1932)
- Usher, R. u. Rabinowitch, I. M.: Arch. of Derm. 35, 180 (1937)
- Waldenström, J.: Presse méd. Paris 57, 213 (1943)
- Weicker, B. u. Breddin, K.: Dtsch. med. Wchschr. 81, 655 (1956)
- Weidman, F. D. u. Besançon, J. H.: Arch. Derm. Syph. Chicago, 20, 593 (1929)
- Weidman, F. D.: zit. bei Herzberg, J. J.: Arch. f. klin. u. experiment. Derm. 205, 477 (1958)
- Wiener, L. H.: zit. in Weiss, R. S. u. Mitarb.: Arch. of Derm. and Syph. 58, 716 (1948)
- Wuhrman, F.: Dtsch. med. Wchschr. 11, 407 (1958)
- Wuhrman, F. u. Jasinsky: Schw. med. Wchschr. 83, 661 (1953)
- Wuhrman, F. u. Wunderly, Ch.: Bluteiweißkörper des Menschen Basel 1957 Kap. Dysproteinämien und Paraproteinämien S. 329, 364
- Wunderly, Ch. u. Piller: zit. in Pezold, Kap. Hyperlipidämien bei inneren Erkrankungen
- Wuhrman, F.; Wunderly, Ch. u. Hässig: Brit. J. exp. Path. 31, 507 (1950)
- Zadek, F.: zit. in Rohr, Das menschliche Knochenmark, S. 331

Herrn Privatdozent Dr.E.Landes möchte ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit danken; gleichzeitig Herrn Professor Dr.J.Jürgens, Herrn Privatdozent Dr. Kanzow, Herrn Oberarzt Dr. Argenton, Herrn Dr. Fricke, sowie den Behringwerken.

Lebenslauf.

Am 8. Juni 1933 wurde ich als Tochter des Oberbaurates Eduard Rosenthal und seiner Frau Lilly, geb. Kamprath in Frankfurt a.M. geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Grundschule, anschließend das Ziehen-Realgymnasium in Frankfurt. Im Februar 1953 bestand ich dort das Abitur.

Von 1953 bis 1955 war ich als Apothekenpraktikantin in Frankfurt und Bad Homburg tätig und legte 1955 in Wiesbaden das pharmazeutische Vorexamen ab.

Im Sommersemester 1955 begann ich das Medizinstudium in Frankfurt, wo ich auch im Sommersemester 1957 die ärztliche Vorprüfung bestand. Während der klinischen Semester studierte ich in Wien (W.S.1957/58 und S.S.1958), wechselte dann wieder nach Frankfurt und beendete am 17. März 1961 die ärztliche Prüfung.

Danach arbeitete ich als Medizinalpraktikantin in der Inneren, der Chirurgie, der Gynäkologie und der Hautklinik.



